

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公表特許公報 (A)

⑪ 特許出願公表
昭57-500432

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 31/60

識別記号

府内整理番号
6675-4C

⑬ 公表 昭和57年(1982)3月11日

部門(区分) 3(2)
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑭ 経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病治療のため
の薬剤組成物及び方法

⑮ 特 願 昭56-501113
⑯ 出 願 昭56(1981)3月20日
⑰ 調証文提出日 昭56(1981)11月20日
⑱ 國際出願 PCT/DK81/00027
⑲ 國際公開番号 WO 81/02671
⑳ 國際公開日 昭56(1981)10月1日
優先権主張 ⑭ 1980年3月20日 ⑮ デンマーク(DK)

⑪ 発明者 ⑬ 1202/80
ハルスコブ・ソレン
デンマーク国デー・ケー-3200ヘルシン
ゲ・グランバンゲツト3
⑫ 出願人 フアーマセウティスク・ラボラトリウム
・フェリング・エー/エス
デンマーク国デー・ケー-2720バンロセ
・インデエルトフテン5
⑬ 代理人 弁理士 鈴江武彦 外2名
⑭ 指定国 DE, DK, GB, JP, NL, US

29
摘要(内容に変更なし)
請求の範囲

1. 必須の活性成分として効果量の5-アミノサリチル酸又は薬剤として許容できるその塩若しくはエステルを、薬剤として許容できる担体に混合した状態で含む、経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療に有用な薬剤組成物。
2. 前記塩は有機酸又は無機酸の付加塩である請求の範囲第1項記載の組成物。
3. 前記附加塩は複数塩である請求の範囲第2項記載の組成物。
4. 前記塩は5-アミノサリチル酸アルカリ金属又は5-アミノサリチル酸アルカリ土類金属である請求の範囲第1項記載の組成物。
5. 前記エステルは、直鎖状又は分枝状C₁-C₁₀アルキルエステル、直鎖状又は分枝状C₂-C₁₀アルケニルエステル、C₂-C₈シクロアルキルエステル、アリールエステル、アルカルキルエステル、及び脂環式エステルから成る群より選ばれる請求の範囲第1項記載の組成物。
6. 放出持続緩剤の形態である請求の範囲第1項記載の組成物。
7. 必須の活性成分として効果量の5-アミノサリチル酸又は薬剤として許容できるその塩若しくはエステルを、経口投与可能な薬剤担体に混合した状態で含

30

み、かつ前記活性成分は、薬剤が経口投与されて小腸に到達してから徐々に該活性成分を放出する、薬剤として許容できるコーティング材によってコートされた粒子の形態である請求の範囲第6項記載の組成物。

8. 前記コーティング材はエチルセルロースである請求の範囲第7項記載の組成物。

9. a) 5-アミノサリチル酸又は薬剤として許容できるその塩若しくはエステルと、有機溶媒、好ましくはイソプロピノール中にポリビニルピロリドンを含む溶液約10重量% (5-アミノサリチル酸に基づく固形分含量) とから、溶液を蒸発させて粒径が約0.7ないし1mmの第1の粒状体を製造する工程と、

b) 小腸に到達してから徐々に活性成分を放出する、薬剤として許容できるコーティング材を、有機溶媒、好ましくはアセトン中に含むコーティング組成物を前記粒状体に施し、溶媒を蒸発させて、コートされた粒状体を提供する工程と、

c) 任意的に、5-ABA 脱導体と実質的に同じ密度を有する薬剤担体と、約10重量%のポリビニルピロリドン有機溶液とから、第1の粒状体とほぼ同じ粒径を有する第2の粒状体を製造する工程と、

d) 第1の粒状体を、既固形分含量に対し約5重量%の潤滑剤、及び任意的に、所望の粒径及び緩剤の活性成分含量に応じた量の第2の粒状体又は従来の

医薬錠剤担体と混合する工程と、

e) 得られた混合物からそれ自体既知の方法で錠剤を形成する工程とを含む、潰瘍性大腸炎又はクローン病の治療に有用な放出持続錠剤の製造方法。

10. コーティング材はセルロース誘導体、好ましくはエチルセルロースである請求の範囲第9項記載の方法。

1
特許(内容に変更なし) 特表昭57-500932

明細書

経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病治療のための薬剤組成物及び方法

この発明は、現在「炎症性腸病」(IBD)と呼ばれている潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療に有用な薬剤組成物に関する。この発明はまた、IBDの治疗方法に関する。

潰瘍性大腸炎は、病因が不明な、結腸の慢性炎症疾患である。この疾患の急性の段階では、感染性の病気似るが、未だ病因となる微生物は確認されていない。この病気は結腸の粘膜に炎症を生ぜしめ、ひどい場合にはこの炎症が粘膜下組織にまで達する。通常、結腸だけでなく直腸も炎症を起すが、回腸はめったに起こさない。潰瘍の形成及びその範囲は、発展段階にある疾患の程度に依存するが、これらはしばしば肉眼で検出することが可能である(8字鏡及び結腸鏡)。この疾患についての徹底した議論並びに種々の外科的及び薬剤的治療法の参考文献が「潰瘍性大腸炎」、グッドマンとスペーバード、ウィリー、ニューヨーク、1978に示されている。

この疾患と関連する疾患有、領域的腸炎又は大腸内芽腫症として知られるクローン病がある。この病気もグッドマンとスペーバードによって議論されており、

2

非常にしばしば小腸、特に回腸に位置するが、空腸、及び直腸を含むあらゆる部位の大腸に影響を与えることもある。後者の場合には、潰瘍性大腸炎とクローン病とを鑑別することが、診断上の重大な問題となる。一般的に、クローン病は、その炎症反応が粘膜よりも深い層にまで達し、また、上皮に与える影響はより小さいという点で潰瘍性大腸炎とは異なる。

これら2つの病気に對するこの分野の現状についての徹底した再調査がジェイ・ピー・カースナーによって、JAMA, 1980年2月8日, vol. 243, p. 6に掲載されている。

これら2つの疾患有ともに特に先進国で増加しつつあり、米国だけでもIBDの患者数は500,000人以上であると見積もられており、しかもこの数字はふえ続けている(グッドマンとスペーバード)。従って、IBDの治療は現代医学における最も重要な課題の一つになっている。

以下、これらの疾患有に対する薬剤治療について詳細に説明する。その前に次のことを簡単に述べておかなければならぬ。すなわち、薬剤治療に失敗すれば、外科的術を余儀なくされ、しかも、潰瘍性大腸炎の通常の外科的術では、直腸及び結腸を完全に切除してしまい、さらに生瘻に陥る回腸瘻孔術が必要になるということである。カースナー(Opelt.)によれば、

3

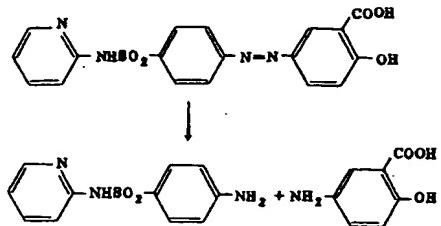
潰瘍性大腸炎の患者の15ないし20%が外科的手術を必要とし、クローン病にあっては40ないし50%もの患者がこれを必要としていることである。

従って、薬剤治療の効果を高めることによって、大きな利益がもたらされることは明らかである。

潰瘍性大腸炎及びクローン病の薬剤治療に通常用いられている薬剤は、コルチコステロイド、例えはブレドニゾン、ブレドニゾロン及びヒドロコルチゾンである。最近提案された薬剤として、6α-フルオロ-11β-ヒドロキシ-3,20-ジオキサ-16α-メチル-14-ブレグナジエン-21-カルボン酸ブチルエステルがある(PCT出願番号WO 80/00122参照のこと)。

ここ数年、特に潰瘍性大腸炎の治療に用いられている別の医薬として、スルファザラシン(サリチルアソスルファビリジン、SASP)がある。これはスルファビリジン(SBP)と5-アミノサリチル酸(5-ABA)がアゾ結合を介して結合したものである。SASPの作用機序は不明である(アダド・カーンら、「槍状刀」("Lancet") 2, 1977, 892~895ページ)。しかし、スルファザラシンを通常の投与経路である経口投与を行なえば、これは破壊されずに結腸に達し、ここで細菌の作用によってSBPと5-ABAに分解されることが示されている。このときの反応を化学式で示す

と次のようになる。



現在に至るまで、この薬剤の効果は主として便場部分における局所的作用によるものであると推測されている（ペイコーンとゴルドマン「胃腸学」（“Gastroenterology”）、64, 1973, 240~245ページ）。しかし、この薬理効果が、結合している物質SASPによるものなのか、あるいはその分解生成物であるSP及び5-ABAの一方又は両方によるもののかについては研究者の意見が一致していない。困難な問題の一つとして、臨床試験材料が限られているということがあり、そのため報告された結果の統計学的信頼性そのものが議論されているのが現状である。

この分野に対し、アザド・カーンら（op.cit.）は重要な見解を与えた。すなわち、彼らはSASP、SP及び5-ABAを経直腸的にそれぞれ投与し、その結果、治療的效果を発揮するのは5-ABAであり、SP

特表昭57-500432

は5-ABAが結腸に達するまでに放出されないと確保するための担体にすぎないと結論した。アザド・カーンらは、SASPの通常の投与経路である経口投与を行なわず経肛門的投与を選んだ。なぜなら、健康なヒトにおける、これまでの吸収試験によって、遊離の5-ABAは小腸、特に空腸で吸収されてしまうことがわかっており、それによって結腸内での局所的作用が妨げられるので、経口投与はこの試験にとって適当ではないからである。

これと同じ見解がウイラフマイラによって、Scand. J. Gastroent. 1980, 15, 715~719に示されている。彼らは誘導体N-アセチル-5-アミノサリチル酸（5-AcABA）について結腸試験を行ない、その結果、5-AcABAは、炎症性大腸炎の炎症を起こした粘膜上の効果が5-ABAに類似しているが、これらは両方とも経口薬にふさわしくないと結論している。その代わり、彼らは置換サリチレートをさらに研究すべきであると提案している。

ジョー・ビー・カースナー（op.cit.）は彼のレビューにおいて一貫して、将来の治療においてとりわけ重要なもの一つに、5-ABAをスルファビリシンよりも毒性の低い組合分子と結合させることがあると述べている。

アザド・カーンらの実験はファン・ヒースらによ

って確認されている（「槍状刀」“Lancet”1, 1978, 277ページ）。しかしながら、これに対し、フィッシャーとクロットは、クロマトグラフィージャーナル、162(1979), 237~243ページにおいて次のように述べている。すなわち、SPはかく、SASPの生物学的に活性な分解物であると考えられ、前記2つの実験は5-ASAもまた薬効を有することを示したものであり、従って血漿中に5-ASA及びその主たる代謝生成物である5-アセチルアミノサリチル酸（5-AcABA）が適当な濃度存在することがSASPの治療効果を増大させるのに何らかの役目を果たしている。彼らはまた、SASPの活性発現の機構を推測している。

SPは結腸からよく吸収され、尿中へ排出される前に肝臓でアセチル化、グルクロニド化されることによって代謝されるが、一方、放出された遊離の5-ABAの大部分は、一部は5-ASAのまま、一部は5-AcABAとして大便中に排出され（ペイコーンとゴルドマン、op.cit., アザド・カーン、op.cit.及びファン・ヒースら、Gut, 1979, 20, 300~304ページ）、少量は代謝物5-AcABAの形で尿中に排出される、ということを述べておかなければならない。尿中に排出される割合は、上記の論文によれば約15ないし35%である。これらの論文中のいくつ

かの実験では健康人だけが調べられている。なぜなら実験の主たる目的は吸収の機構を研究することだからである。しかしながら、SPと5-ABAの吸収率の大きな違いが、今でも何人かの研究者がSPはSASPの薬効の一部を担っていると信じている理由の一つであると推測される。

上述のように、アザド・カーンは、5-ABAが経直腸的に投与されればSASPと同様に有用な治療活性を示すことを発見したが、彼は経口投与を除外しており、5-ABAは水溶性懸濁液中で相当に不安定であるため、これらの欠点を有さない新しい化合物を合成することを提案している。SASPには、吐気、発疹、貧血、関節痛、頭痛その他の副作用を引き起こすという欠点がある（ダッドマンとスパークス、op.cit.参照のこと）。従って、重症の炎症性大腸炎の場合でも大量に投与することができず、そのためよく知られた欠点を有するコルチコステロイドとの併用を余儀なくされる。SASPのもう1つの重大な欠点は、かなりの患者（10%に達する）がサルファ剤に対してアレルギーであり、そのためSASPによる治療ができないことである。

結論的に言えば、専門家は、SASPを上回る活性を有する薬剤を提供することが望ましいということ、及びこの改良を5-ABAを出発点として達成する可能

性を結めていると言える。もっとも、5-ASAの意義については意見が分かれている。すなわち、ある者は5-ASAが不安定であり、また経口的に投与されれば結腸に達するまでに吸収されてしまうので、この化合物を使用することは不適当であると考えている。しかしながら、もし安定性の問題が解決されれば、この化合物を直腸塗として用いることが可能となる。

この発明の目的は、経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病治療のための改善された薬剤組成物及び治療方法を提供することである。

この発明は、5-ASA、その塩、又はエステルを、放出持続緩剤の形態にすれば、これを経口投与した場合でもこれらは潰瘍性大腸炎に対して有用な治療効果を有しているため、5-ASAを遊離の型として経口投与することに対する根強い偏見を克服できるという事実に基づく。

従って、この発明は、必須の有効成分として効果量の5-ASA、又は薬剤的に許容できるその塩若しくはエステルを、薬剤的に許容できる担体中に混合物として含む、経口投与による潰瘍性大腸炎及びクローン病に対する治療に有用な薬剤組成物に関する。

5-ASAの塩として酸付加塩、特に塩酸塩を挙げることができるが、薬剤として許容できる、無毒なあらゆる有機及び無機酸を用いることができる。

ア) $C_3 - C_8$ シクロアルキルエステル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキサノン、シクロヘキシル、シクロヘプタノン、及びシクロオクタノン等。

イ) アリールエステル、例えばフェニル、トルイド、キシリル、及びナフチルエステル等。

ウ) 脂環式エステル、例えばメンチルエステル等。

エ) アルカルキルエステル、例えばベンジル、フェネチルエステル等。

一般的に、有効成分を適当に選択することは、選ばれた製剤のタイプ、疾病の様相、特に疾病的部位と型、及び有効成分の所望の放出様様に依存する。このことは以下、「効果量」の概念とともに詳述する。

5-ASA誘導体の物理的状態及び溶解性は、この有効成分に適わしい担体組成物を選択する際に考慮に入れなければならない。

現在のところ、好ましい活性成分は遊離の型である5-アミノサリチル酸である。

これまでの5-ASAの経口投与では、吸収の機構のみが調べられた。そして、検出可能な量の5-ASA又は5-A₂ABAが大便中に見出されないので、この化合物は本質的に小腸で完全に吸収されてしまうと結論した。これらの研究は動物(ラット)(ペパー・コーン及びゴールドマン、「胃腸学」64, 1973, 240

カルボキシル基が形成する塩もまた用いることができる。例としてアルカリ金属塩(K, Na)、アルカリ土類金属塩(Ca, Mg)を挙げることができるが、この場合もまた、薬剤として許容できる、無毒なあらゆる塩を用いることができる。Na塩及びCa塩が好ましい。

公開されたデンマーク特許出願1250/77には、オルゾー、メター、及びペラサリチル酸のエステルが開示されている。この文献は、これを参照することによって、この明細書の一節を構成するものとする。尚記エステルは紫外線遮蔽化合物としての効果を有し、それによって自身を褐焼け防止に有用なものへと変化させる。開示されたメタ-(すなわち5-)アミノサリチル酸エステル及び多数の関連したエステルもまた、この発明の組成物に利用できる。

利用できるエステルの例として次のものを挙げることができる。

ア) 直鎖状又は分枝状 $C_1 - C_{10}$ アルキルエステル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ラクリル、ミリスチリル、セチル、及びステアリルエステル等。

イ) 直鎖状又は分枝状 $C_2 - C_{10}$ アルケニルエステル、例えばビニル、アリル、ウンデセニル、オレイル、リノレンニルエステル等。

(245ページ)又は健康なマランティア(シェレーダーとキャンプベル「臨床薬理治療学」("Clin. Pharm. and Ther.") 13巻, 第4, 1972)についてのみなされたものである。SASPの薬効は、上述のように、局所的作用によるものであると信じられており(ペパー・コーンら, op. cit.), 従って、経口投与によって5-ASAの薬効を発現する物質は現在のところ利用できない。

特定の理論にててはめようとする試みはなされていないが、5-ASAはその3つの反応基-COOH、-OH、及び-NH₂が結腸の結合組織中の直鎖状タンパク質と水素結合によって結合し、それによって大腸潰瘍上に一種の「薬理効果」をもたらすと信じられている。このことは、フィシャーとクロックがクロマトグラフィーアナライザ162(1979), 237~243ページで述べていること、すなわち、4%のSASPを経口投与した後の血漿濃度を測定することによって、5-ASAの血清濃度が非常に低いことを示したことよく一致している。

この発明の非常に興味深い一面として、この組成物をクローン病の治療に用いることがある。この点に関し、SASPは、疾病が回腸に限られているという非常によくある場合については、少なくともその有効性が認められていない。ペパー・コーンとゴールド

マン, op.cit. 244 ページ; フアン・ヒースら, Gut 1979, op.cit. 300 ページ; カースナー, op.cit. 559 ページ; クロックラ、ニューイングランド医学ジャーナル ("New Engl. J. of Med.") 303, A26, 1980年12月を参照した。これは、おそらく上述の事実、すなわち SASP は結腸に達するまでは分解されず、5-ASA を放出しないためであろう。クローン病が結腸又は直腸にまで達し、あるいはこれらに限られているという、比較的希な場合には、SASP が有効であることがわかっている。もっとも、よく知られた副作用を作りうることはもちろんである。

回腸瘻孔設置術患者における後述の臨床試験によって示されるように、この発明の組成物の形態で投与された 5-ASA のうち 50% に達するものが小腸から吸収され、そのためクローン病に効くということが十分うなづける。

経直腸的投与、例えば滞留かん脳などよりも経口投与の方が患者にとって快適であることは言うまでもないが、さらに、薬理効果も経口投与の方が優れている。潰瘍性大腸炎は、とりわけ重症の場合にはしばしば下痢を伴うが、ファン・ヒースら (Gut, 1979, 20, 300~304 (op.cit.)) は、SASP 投与後の 5-ASA の結腸からの吸収は下痢の場合は極端に低下することを示した。

実施例

粒状体 I の製造

250 g の 5-ASA を、イソプロパノール中に溶解された 25 g のポリビニルピロリドン (1:9 W/W) と共に、0.7 ~ 1 mm 大の粒状にした。イソプロパノールを蒸発させ、得られた粒状体に、アセトン中に 4.5 g のエチルセルロースが溶けた溶液 (3:9.7 W/W) を噴霧し、アセトンを蒸発させるとそれぞれエチルセルロースでコートされた粒状体が得られた。

粒状体 II の製造

270 g の微結晶セルロースと 60 g の馬鈴薯デン粉を、上述のポリビニルピロリドン溶液 3.3 g と共に、上と同じ大きさの粒状体に成形した。

得られた約 320 g の粒状体 I と、3 g のステアリン酸ナトリウム及び 2.7 g のタルクから成る潤滑剤混合物と、乾燥した粒状体 II とを混合して計 650 g の粒状体とし、これをプレスして直徑 1.3.5 mm、重さ 650 mg、1 個当りの 5-ASA 含有量 250 mg の錠剤をつくった。

得られた錠剤は後述する臨床試験に用いた。回腸瘻孔設置術患者における臨床試験によって示されるように、約 50% の活性成分が小腸内で放出され、残りは結腸内で利用される。個々の患者の疾患部位に応じて放出を調節することにより、クローン病又は潰瘍性

効果的な経口投与量は疾患の程度によるが、通常、成人の場合には 0.5 ~ 1.0 g を 1 日に 2 回投与する。一般的に、最初の 1 日当たりの投与量は、体重 1 kg 当り 5-ASA、その塩又はエステル約 20 mg (5-ASA に換算して) 程度が勧められる。その後の投与量は、治療の結果により調節する。特に、子供に対する投与量は、血清濃度測定によって調節すべきである。

5-ASA 及びその誘導体は、この分野においてよく知られた適当な担体、例えばラクトース、トウモロコシデン粉、馬鈴薯デン粉、並びにステアリン酸マグネシウム及びタルク等のような潤滑剤等と混合することによって、錠剤やカプセルのような通常の経口薬に製剤することができる。好ましい担体は、5-ASA とほぼ同じ密度を有する微結晶セルロースである。なぜなら、錠剤製造中ににおける 5-ASA の沈降を防止することができ、その結果、錠剤中の 5-ASA の均一性が得られるからである。一般的に、遅放出錠剤の形態が好ましいが、腸内溶解錠剤を用いることもできる。

特に好ましい遅放出錠剤が開発され、その製造が次の非限定的な実施例に示されている。この実施例では、1 個あたり 250 mg の活性成分を含む 1000 個の錠剤を製造した場合について述べている (すべての成分は医薬用グレードである)。

大腸炎に対する予じめ決められた薬効を有する薬剤をつくることができる。上述の錠剤により、これら 2 つの疾患にそれぞれ有効な薬剤をつくることができる信じられている。

一般的に、放出は次の事項の 1 又は 2 以上を要することによって調節することができる。

- 1) 粒状化した活性成分の大きさ
- 2) コーティングの厚さ及び透通性 (膨化性)
- 3) 活性成分の性質
- 4) コートされた粒状体内の凹条件

従って、クローン病は活性成分が小腸内で早く放出されることが望ましいから、粒径を例えば 0.7 mm 又はそれ以下というように比較的小さくし、例えば用いられるエチルセルロースの量を少なくすることによって比較的薄いコーティングを施し、あるいはより透通性の高いコーティング材を使用し、さらに、小腸内の pH である pH 7.5 付近でよく溶ける活性成分を選択する。

潰瘍性大腸炎の場合には逆に、活性成分が結腸に達するまでに放出されないことが望ましいから、結腸内の pH である pH 6 でよく溶ける活性成分を選び、粒径を例えば約 1 mm 又はそれ以上と大きくし、比較的厚いコーティングを施すことができる。

個々の患者の疾患の症状を考慮に入れた最も有効な錠剤組成物は、一旦動脈薬理学的関係がより明確に

確立されれば、定型的試験によって見出すことができる。

5 - ASAの種々の誘導体、すなわち酸付塩、例えばアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩のような、カルボキシル基によって形成される塩、例えばアルキル、アルケニル、アリール、アルアルキル、シクロアルキルエステル等の、異なる出来条件下でのそれぞれの溶解度、密度、加水分解の受けやすさは、適当な活性成分を選択するための指標となる。また、粒状体に、活性成分の他に所望の放出パターンに応じた適当な緩衝液を加えることによって、コートされた粒子内の適当な条件を確立することができる。

この発明はまた、特許請求の範囲第9項に記載されているように、放出持続錠剤の製造方法にも関する。

上述の変化に加え、所望の放出パターンを得るために緩衝成分もまた変えることができる。ポリビニルピロリドンに対する好ましい有機溶媒はイソプロパノールであるが、選ばれた5 - ASA誘導体の溶解として失算的に作用しない限り、他の有機溶媒も用いることができる。

好ましいコーティング剤はエチルセルロースであるが、所望の放出パターンが確保される限り他のコーティング剤をも用いることができる。特に、数多くの他のセルロース誘導体は適用可能であると推測される。

250 mgの5 - ASAを含む放出持続型錠剤(ベンタサ(登録商標))。正常な胃のpH値を有する胃の内部では、痕跡量の5 - ASAのみが放出された。空腸内での通常のpHであるpH 7.5の下では、5 - ASAは時間に応じて直線的に放出され、すべての5 - ASAが放出されるためには12時間を要する。結腸内の通常のpH値であるpH 6では、錠剤からの5 - ASAの放出は衰える。この予期しない驚くべき放出パターンによって、5 - ASAが結腸のかさ全体に渡って継続的に放出されることが原則的に確保される。

生物学的流体中の5 - ASA及び5 - AcASAの検出

回腸造瘻流出物、大便、尿、血液中の5 - ASA及び5 - AcASAの検出は、蛍光スペクトル光度測定と組み合わせられ、新しく開発された高圧液体クロマトグラフィー分析に基づいて行なった。この操作の検出限界は、生物学的流体1 ml中5 - ASA 0.03 mg未満であることがわかった。

被験者

回腸造瘻術患者

潰瘍性大腸炎のために結腸を切除したが健常な小腸を有する6人の回腸造瘻術患者を試験した。彼らの性、年令、身長、体重、結腸切除手術からの経過時間、小腸通過時間、及びアセチレーター表現型(フィッシャーとクロット, op. elct.) (スルファジミジンで検

選択された活性成分に応じて、特許請求の範囲第9項又は実施例に記載されたものとは異なる配合比率を採用することができる。特に、活性成分が必須とされる安定性を有しているのならば、粒状体又は従来の医薬錠剤担体である粒状体の代替物が不要となる。

臨床試験結果

5 - ASAを臨床試験する前に、動物試験を行なった。

毒性試験

ラット及びマウスを用いた急性毒性試験を Pb. Nord. の指針に従って行なった。

マウスでは500 mg/kg以下の、ラットでは200 mg/kg以下の5 - ASAを静脈注射投与したが毒性は認められなかった。

以下に述べる臨床試験の目的は、健康なマランティアにおける5 - ASA及び5 - AcASAの血漿内濃度並びに尿及び大便中への排泄パターンを調べることによって、上述の実施例に記載した放出持続型5 - ASA錠剤(ベンタサ(登録商標))の生物的利用可能性を見積もることである。

さらに、一例の患者の回腸瘻孔廃出物を調べて5 - ASAの小腸のみに対する利用可能性をも調査した。

方法及び材料

5 - ASA錠剤

査する)が第1表に示されている。

健康なマランティア

14人の健常人がマランティアになることに同意した。彼らは単純な虫歯切開以外には、過去に胃腸病その他の疾患の既往がなく、また現在その徵候もない。彼らのうち7人が男で7人が女である。平均年齢及び年令の範囲は、それぞれ女子が32.4才、29~37才、男子が32才、24~40才である。平均体重及び体重の範囲は、それぞれ女子が58.6 kg、53~67 kg、男子が70.9 kg、60~83 kgである。8人がアセチレーター過敏であり、6人が過敏である。彼らに関するデータは第2表に示されている。

試験計画

回腸造瘻術患者

午前8時に、食事をしていない患者に2錠の放出持続5 - ASA錠剤、すなわち合計500 mgの5 - ASAを一度に投与した。彼らはその後、普通の大腸風朝食をとり、正午に昼食、午後6時に夕食をとった。回腸造瘻流出物を1時間毎に8時間間に渡って集め(第1図及び第2図)、尿を8時間に渡って集め、静脈から1時間毎に8時間に渡って採血した(第3図及び第4図)。

マランティア

すべてのマランティアが、第1日は午前9時と午後5時に、第2日以後は午前8時、午後4時及び午前

0時に2錠ずつ、すなわち500mgずつの5-ASAを、6日間に渡って服用した。服用した時期は第5図及び第6図において矢印で示されている。

午前8時の服用は食事前に行なった。5-ASA及び5-AcASAを測定するための静脈血は、第1日は1日中間隔をあいて採血し(第5図)、第2日以後は午前7時50分(すなわち午前8時に錠剤を服用する前)に採血した(第6図)。24時間の尿及び大便サンプルを第6日に集め、5-ASA及び5-AcASAを定量した。6日間の試験期間を通じて、毎日1つづの大便サンプルを定性的に分析し、5-ASA及び5-AcASAの存否を調べた。

安全性監視

すべての回腸造瘻患者及びボランティアについて、特定の教候(吐気、嘔吐、頭痛、目まい、幻覚、幻聴、腹痛、不快感、便秘、下痢、筋収縮感、発疹)を日記につけた。血圧及び脈はく数を監視し、試験中及び試験後にもモグロビン、網赤血球、血小板、白血球、脱血因子、血清内アラミン-アミノトランスフェラーゼ、血清内尿素、血清内クレアチニンを分析し、さらにアルブミン、グルコース及び沈渣について尿検査を行なった。

倫理

すべての参加者に、試験の背景、目的及び操作を行なった。

第1表-6人の回腸造瘻者の経歴データ

番号	性別	年令	回腸造瘻術 年令	身長(cm)	体重(kg)	小腸通過 時間(時間)	アセチレーテー 酸濃度
							アセチレーテー 酸濃度
1	女	47	4½	166	70	4 1/4	遅(0.33)
2	女	47	3	169	60	2 3/4	遅(0.24)
3	男	19	1½	182	83	5 1/2	遅(0.27)
4	男	23	5	190	81	4 1/2	遅(0.33)
5	男	23	2	178	80	4 3/4	遅(0.31)
6	女	21	1½	167	57	3 1/2	遅(0.26)
N=6人 男3人 女3人							
女子平均 2.27 3.0 1.67 6.23 3 1/2							
男子平均 2.17 2 1/2 1.83 8 1/3 5 4 1/4							
総平均 2.22 2 3/4 1.75 7 1/8							
遅 5人 潜 1人							

第2表-健康なボランティアに関するデータ

番号	性別	年令	身長(cm)	体重(kg)	アセチレーテー 酸濃度
1	男	33	185	78	遅(0.30)
2	女	34	158	54	遅(0.25)
3	男	31	178	64	遅(0.76)
4	女	29	169	57	遅(0.21)
5	男	35	182	83	遅(0.24)
6	女	32	167	53	遅(0.32)
7	男	27	182	75	遅(0.22)
8	女	30	176	67	遅(0.70)
9	男	24	178	65	遅(0.73)
10	女	30	160	56	遅(0.85)
11	男	40	178	71	遅(0.71)
12	女	35	168	58	遅(0.23)
13	男	34	182	60	遅(0.38)
14	女	37	169	65	遅(0.66)
男 7人 遅 8人					
女 7人 遅 6人					
男子平均 32.0 180.7 70.9					
女子平均 32.4 168.7 58.8					
総平均 32.2 173.7 64.7					

結果

回腸造瘻患者

個々の患者からの回腸瘻孔流出物中の 5 - ASA 及び 5 - AcASA の累積排出速度が第 1 図に示されている。第 2 図には、回腸瘻孔流出物中の遊離の 5 - ASA、遊離の 5 - AcASA 及び放出持続錠剤中に未だ保持された 5 - ASA の比率を、第 1 図に示す値の平均値に基づいて表わされている。これらの図から、最初の 2 時間は回腸瘻孔流出物に 5 - ASA も 5 - AcASA も検出されないことがわかる。2 時間経過後、遊離の 5 - ASA 及び 5 - AcASA が流出物中に検出され、これらは錠剤服用後 8 時間まで一定速度で排出される。この時までに回腸瘻孔袋に総投与量の 5.8 ドラムが回収された。この 5.8 ドラムのうちわけは、遊離 5 - ASA、遊離 5 - AcASA、及び錠剤中に保持された 5 - ASA がそれぞれ等しく、3 分の 1 ずつである。患者のうち 3 人は、回収時間を投与後 4.8 時間まで延長した(第 1 図)。このうちの 1 人では、さらに 2.0 ドラムの 5 - ASA が検出され、1/3 以上の 5 - ASA がこの患者では錠剤中に保持されていることが示された。

試験中に測定された血漿中の濃度が第 3 図(個々の患者についての値)及び第 4 図(平均値。棒は信頼範囲を示す。)に示されている。5 - ASA を服用する前は、6 人とも血漿中の濃度は 0 であった。服用 30 分

と同様に、血漿中の 5 - AcASA の濃度が上がり、平均で最大 1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで上がった。その後濃度が下がり、2 回目の投与後また上がり、2 回目の投与の 3 時間後に先よりも少し高い最大値 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を記録した(第 5 図)。第 2 日から第 5 日の間では、第 6 図に示すように平均値が徐々に上がり、最大約 1.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。1.7 ~ 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 9.5 % 信頼平均であるこの濃度は第 6 日においても維持され、このことは定常状態濃度に達したことと示している。第 6 日における 14 人の血漿中の 5 - AcASA 濃度は 1.20 ~ 2.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあった。

排泄された尿中に遊離の 5 - ASA は検出されなかつた。第 6 日、すなわち定常状態において、24 時間の間に排泄された尿中には平均で 7.37 μg (5 - ASA に換算)の 5 - AcASA が排泄された。この 24 時間の排泄量は 4.47 ないし 13.04 μg の範囲であった。5 - AcASA の平均値の 9.5 % 信頼限界は、24 時間当たり 5.87 ~ 8.87 μg であった。

第 2 日から試験終了まで朝に大便をとて定性的に分析したところ、5 - ASA 及び 5 - AcASA が存在していることが示された。第 6 日、すなわち定常状態において定量分析を行なったところ、24 時間当たり平均で 5.14 μg の遊離の 5 - ASA 及び 5 - AcASA が大便中に排泄された。その総量は 8.4 ~ 8.77 μg であり、平

特表昭57-500432

後、痕跡量の 5 - AcASA が検出された。5 - AcASA の最大濃度は、5 - ASA 投与後 2 ないし 3 時間に現われ、その値は 0.5 ないし 1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

回収された尿中には、1人の患者を除き 5 - ASA は検出されなかつた。その 1人の患者の尿中には 1.4 μg の 5 - ASA が含まれていた。5 - ASA の投与後 8 時間の間に、平均で 6.0 μg 、4.2 ~ 8.2 μg の範囲の 5 - AcASA が検出された。これは、投与量の 8 ~ 16 ドラム、平均で 1.2 ドラムに相当する。

投与後何らの副作用も見られなかつたこと、及び血液や尿の生化学的検査の結果が対照のそれと変わらないことから、服用されたこの薬剤は、好ましくない副作用を引き起さしたり、毒性を有していたりはしないことがわかる。

健康なマランティア

14 人のマランティアが、それぞれ 1 回当たり 2 ドラムの放出持続錠剤(ベンタサ(登録商標))(5 - ASA 5.00 ドラム)を 6 日間に渡って服用した。回腸造瘻患者の場合と同様に、5 - ASA を投与する前の、第 1 日の朝には 5 - ASA も 5 - AcASA も検出されなかつた。また、試験中全休を通じて、血漿中又は尿中からは、5 - AcASA のみが検出された。示された値は 14 人の平均土 2 SEM(信頼限界 9.5 %)を表わす。第 1 日に 5.00 ドラムの 5 - ASA を投与すると、回腸造瘻患者の場

均値の 9.5 % 信頼限界は 24 時間当たり 3.78 ~ 6.50 μg であった。

このように、定常状態にある第 5 日の平均回収率(毎日合計 15.00 ドラムの 5 - ASA が投与される)は 8.3 % であった。

さらに、大便中の粒状体の量を求めるよう試みた。しかしながら、この分析は大便回収から 24 時間経つまで行なわなかつたので、この間に粒状体のうちのいくつかはその 5 - ASA を放出していると思われる。従って、この放出された 5 - ASA 及び放出されていない 5 - ASA の合計は平均で 5 ~ 10 ドラムである。重要なことは、健康なマランティアではなく患者の場合には、5 - ASA は結腸内で利用可能であったということである。

試験において、アセチレーター表現型の相違(アセチレーター速及び遅)に応じた意義ある差異はみられなかつた。このことは、アセチル化が肝臓だけではなく、組織でも起こっていることを示している。

对照要素の分析、すなわち症状、食欲や、尿沈渣の生化学的分析の結果、好ましくない副作用を示すものはなかつた。マランティアにおける試験では、試験終了後 1 ないし 2 週間の間隔でこれらの検査を繰り返した。

結論的に言うと、上述の試験によって、放出持続

5-ASA(ベンタサ(量販商標))は、大腸炎及び
クローン病の治療にとって、疾患が小腸にある場合も
含めて、好ましいということを示していると思われる。

図 2 図

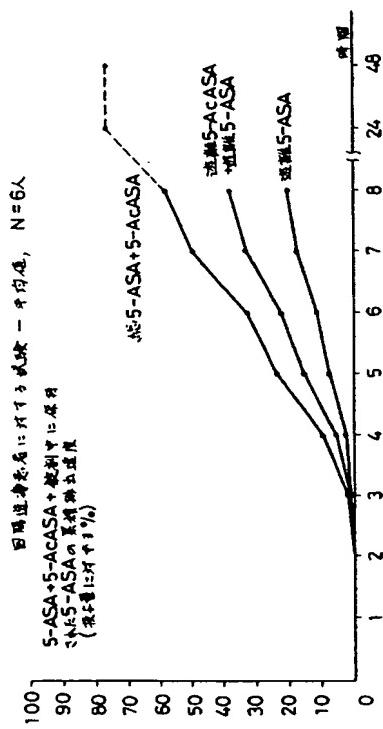


図 3 図

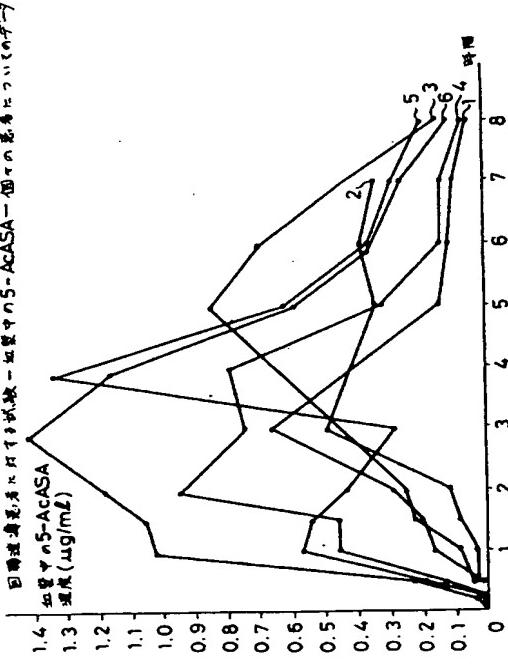


図 1 図

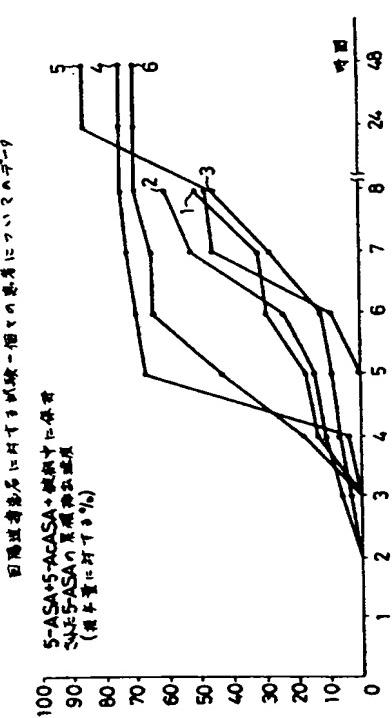
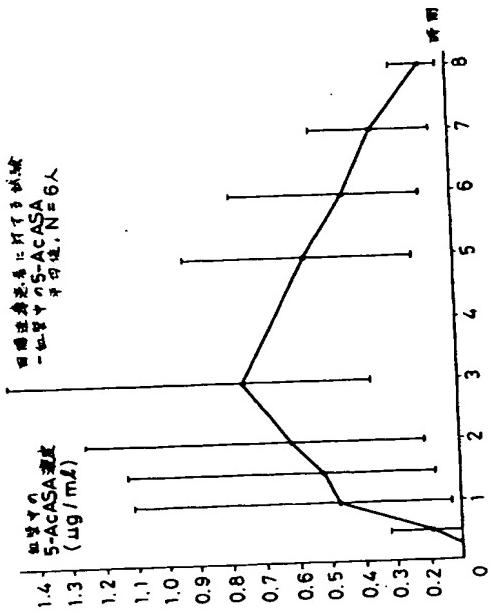
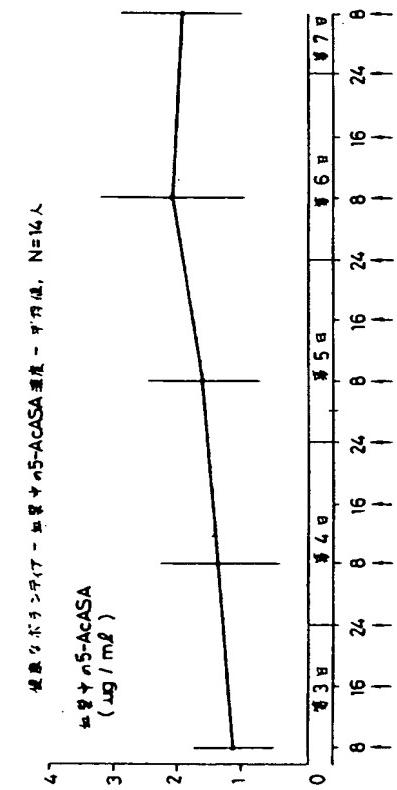


図 6 図



手 続 補 正 書

昭和57年1月12日

特許庁長官 島田春樹 殿

1. 事件の表示

PCT/DKR1/00027

2. 発明の名称

経口投与による漸増性大腸炎及びクローン病
治療のための薬剤組成物及び方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 フィーマセウテイスク・ラザラトリウム・
フェリング エー／エス

4. 代 理 人

住所 東京都渋谷区虎ノ門1丁目26番5号 第17蔵ビル
〒105 電話 03(502)3181(大代表)

氏名 (5847) 弁理士 鈴江武彦

5. 補正命令の日付

昭和56年12月15日



6. 補正の対象

第184条の5第1項の規定による書面(特許出願人の住所)、
聯書(〔添〕)、明細書及び請求の範囲(争審したもの)、
代理権を証するもの及び在人証明書(証文)

7. 補正の内容 (添文及び証文)

別紙の通り

国際調査報告

International Application No. PCT/DE81/00027

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (In general characteristics, symbols, name, Institute etc.) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classifications and IPC		
A 61 K 31/60, C 07 C 101/74		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched*		
Classification System	Classification Symbols	
IPC 3	A 61 K 31/255, 31/24, 31/60, 9/00, 9/20, 9/36, 9/46, C 07 C 101/74	
IPC 1	A 61 k 27/00, 9/04, 3/00	
.../...		
Documentation Searched other than Minimum Documentation in the belief that such Documents are included in the Fields Searched*		
SE, HO, DK, PI classes as above		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**		
Category***	Character of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages, ** Related to Claim No. **	
X	CH, A, 342 965 published 1950, January 30, V Daniewski	1-3
X	GB, A, 722 795 published 1955, February 2, see inter alia page 1, lines 10-15 and Example 3, Rhenishrausen Aktiengesell- schaft Fuer Bergbau und Chemie.	1
X	GB, A, 2 021 409 published 1979, December 5; see inter alia page 1, lines 119-127, page 3, lines 56-59 and page 4, lines 1-75, Pisons Limited.	1-10
X	DE, A, 2 712 934 published 1978, October 5, see inter alia page 15 and Example 13, Hundipharma AG	1-5
A	FR, A, 2 267 088 published 1975, November 7, see Example 17, Auburn Research Foundation.	1
.../...		
* Special categories of cited documents: 1A ** A document describing the general state of the art *** Other documents but published in or after the International Search Date ** Character of Document: 1A or later: The International Search Date and claims are based on the date of filing of the application. 1B: The date of earliest publication of the document is earlier than the date of filing of the application. 1C: The document relates to an oral purchase, use, conversion or other practice 1D: Document of particular relevance		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search*	Date of Mailing of the International Search Report*	
1981-07-15	1981-07-20	
Signatory of Searching Authority**	Signature of Examining Officer**	
Swedish Patent Office	Hans Hjeltness Hans Hjeltness	

特表457-500432

International Application No. PCT/DE81/00027

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET	
II	Continuation Fields Searched
Patent Cl.	30h:2/36, 9/02, 9/03, 12q:34
US 01	260:471, 519; 424:230; 550:23; 552:453
V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE**	
The International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) EPO for the following reasons:	
<input checked="" type="checkbox"/> Claim number 11... because they relate to subject matter ** not required to be searched by the Authority, namely: Methods for treatment of the human or animal body by therapy.	
<input type="checkbox"/> Other numbers... because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements in such a way that no meaningful International search can be carried out ** specifically:	
VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING**	
The International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows:	
<input type="checkbox"/> All as requested additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims of the International application.	
<input type="checkbox"/> As only some of the requested additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which fees were paid, specifying claim(s):	
<input type="checkbox"/> No requested additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:	
Remarks on Payment	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

From PCT/ISA/C/10 (superseded after Oct 1979)

International Application No. PCT/DE81/00027

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT** (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category***	Character of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages, ** Related to Claim No. **	
X	The Lancet, issued 1977, October 29, (London), A.K. Azad Khan et al. "An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasulphalazine", see pages 892-895.	1
X	Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 68, no. 10, issued 1979, October (Washington), H.J. Pieniaszek, Jr. and T.R. Bates, "Capacity- limited gut wall estabolism of 5-aminosalicylic acid, a therapeutically active metabolite of sul- fosalazine, in rats", see pages 1323-1328.	1
A	Gastroenterology, Volume 64, no. 2, issued 1973 (Baltimore), M.A. Peppercorn and P. Goldman, "Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites", see pages 240-245, especially page 241.	1
PK	Scandinavian Journal of Gastroenterology, Volume 15, no. 6, issued 1980, September (Copenhagen), C.P. Willoughby et al., "The effect of topical N-acetyl-5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis", see pages 715-719.	1